

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-17471

(43)公開日 平成10年(1998)1月20日

| (51)Int.Cl.*  | 識別記号  | 序内整理番号 | F I           | 技術表示箇所 |
|---------------|-------|--------|---------------|--------|
| A 6 1 K 31/44 | A C L |        | A 6 1 K 31/44 | A C L  |
|               | A D Z |        |               | A D Z  |
| 31/445        |       |        | 31/445        |        |
| 31/475        |       |        | 31/475        |        |
| 31/495        |       |        | 31/495        |        |

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

|          |                |         |  |
|----------|----------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平8-175245    | (71)出願人 | 000006725<br>吉富製薬株式会社<br>大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号               |
| (22)出願日  | 平成8年(1996)7月4日 | (72)発明者 | 平山 文博<br>福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉<br>富製薬株式会社医薬研究本部創薬第二研究<br>所内 |
|          |                | (72)発明者 | 横山 賀人<br>福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉<br>富製薬株式会社医薬研究本部開発研究所内       |
|          |                | (74)代理人 | 弁理士 高島 一   |

最終頁に続く

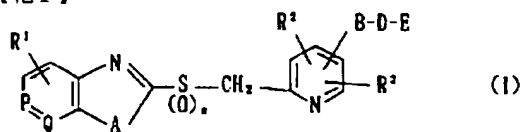
(54)【発明の名称】 ビリジン化合物系併用医薬

(57)【要約】

【課題】 ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃炎・消化性潰瘍患者からのヘリコバクター・ピロリの除菌、並びに潰瘍の治癒率及び質の向上、潰瘍治癒効果の促進及び再燃・再発の防止に有効な医薬を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup> はH、ハロゲン、アルキル等；R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> はH、ハロゲン又はアルキル；-P=Q- は-CH=CH-、-N=C H-又は-CH=N-；AはO、S又はN (R<sup>4</sup>) (R<sup>4</sup>はH、アルキル等)；nは0、1又は2；BはS (O)<sub>p</sub> (pは0、1又は2)；Dは単結合、アルキレン、(L-O) (Lはエチレン、ビニレン；qは1~1000の整数；但し、Lがビニレンの時、qは1)等；EはH、アルキル、アルコキシルアルキル等；但し、Dが(L-O)<sub>q</sub>の時、

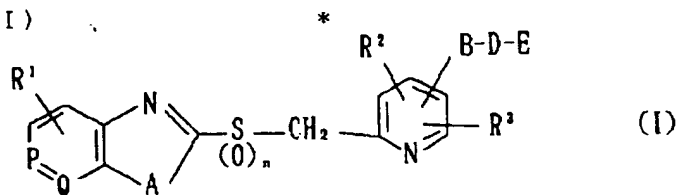
EはH、アルキル〕で表されるビリジン化合物又はその塩とプロトンポンプ阻害剤、及び抗生物質もしくは抗原虫薬とを併用することを特徴とする医薬。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

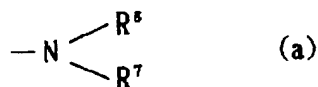
【請求項1】 一般式(I)

\*【化1】



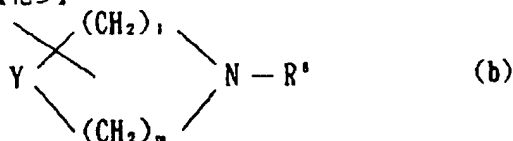
(式中、R<sup>1</sup> は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルコキシカルボニルアルキルアミノまたはカルボキシアルキルアミノを、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲンまたはアルキルを、-P=Q-は-CH=CH-、-N=CH-または-CH=N-を、Aは酸素原子、硫黄原子またはN(R<sup>4</sup>) (R<sup>4</sup> は水素、アルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、モノまたはジアルキルカルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイルアルキル、チオカルバモイル、またはモノまたはジアルキルチオカルバモイルを示す)を示す。nは0、1または2を、BはS(O)<sub>p</sub> (pは0、1または2を示す)を示す。Dは単結合、アルキレン、置換基を有するアルキレンまたはオキソを有するアルキレン、または(L-O)<sub>q</sub> (Lはエチレン、ビニレンを、qは1~1000の整数を示す。ただし、Lがビニレンの時、qは1を示す)を示す。Eは水素、アルキル、アルコキシアルキル、式(a)

【化2】



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいフェニルアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示すか、またはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> は結合して隣接する窒素原子とともに縮合していてもよい複素環を形成する基を示し、当該複素環は置換基を有していてもよい)により表される基または式(b)

【化3】



(式中、R<sup>8</sup> は水素、アルキル、アシル、カルボキシアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルアルキル※50

※ルを、Yはメチレン、酸素原子または硫黄原子を、1、mは同一または異なって0または1~3の整数を示す)により表される基を示す。ただし、Dが(L-O)<sub>q</sub>の時、Eは水素、アルキルを示す)により表されるピリジン化合物またはその製薬上許容し得る塩とプロトンポンプ阻害剤、および抗生物質もしくは抗原虫薬とを併用することを特徴とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、後記一般式(I)のピリジン化合物またはその製薬上許容し得る塩とプロトンポンプ阻害剤、および抗生物質もしくは抗原虫薬とを組み合わせる医薬に関する。さらに詳しくは本発明はヘリコバクター・ピロリ陽性の胃炎・消化性潰瘍患者からのヘリコバクター・ピロリの除菌および潰瘍の治療および再燃・再発の防止に有効な医薬に関する。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】国際公開WO93/24480号公報および国際公開WO95/11897号公報の各明細書にはヘリコバクター・ピロリに選択的に優れた抗菌作用を有する化合物が開示されている。

【0003】ヘリコバクター・ピロリは、1983年オーストラリアのWarrenとMarshallによって、活動性慢性胃炎患者の胃粘膜から分離されたグラム陰性細菌である。本菌と胃炎、消化性潰瘍との関係については、これら疾患を有する患者において、ヘリコバクター・ピロリの分離頻度が非常に高いことから、その関与が強く示唆されている。ヘリコバクター・ピロリを除菌することにより、消化性潰瘍の再燃・再発を有意に抑制するという事実は両者の関係を裏付けるものであり、1994年に「全てのヘリコバクター・ピロリ陽性の消化性潰瘍は初発・再発を問わず胃酸分泌抑制剤に抗菌薬併用して除菌すべきである」というNIHの統一見解が出された。また最近では、本菌は胃癌発生に繋がる病態の原因として、WHO発癌物質の分類のgroup 1(確実な発癌物質)と認定され、両者の関係が広く認知されつつある。さらには、胃癌で胃切除を施行された患者の胃癌の再発を抑制したとの報告もある。このような背景から、現在、精力的に除菌療法の検討がなされているが、完全な除菌療法の確立に至るにはなお多くの問題が残されている。たとえば、ビスマスに抗菌剤を2剤併用した古典的

な triple therapy は除菌効果も高いことから、欧米を中心に検討されてきたが、下痢、中枢性毒性などの副作用が高率に発現すること、ビスマスは日本では抗潰瘍剤として認可されていない等の問題を含んでいる。この除菌法より副作用の少ない治療法が検討され、胃酸分泌抑制剤に抗菌剤を1剤（アモキシシリンまたはクラリスロマイシン等）併用した dual therapy、2剤（アモキシシリン、クラリスロマイシンまたはニトロイミダゾール系抗菌剤のいずれか2剤）併用した new triple therapy 等が試みられている。dual therapy では、副作用の発現率は低いが、除菌率も古典的 triple therapy に及ばないこと、アモキシシリンはペニシリンアレルギーの患者には使用できないこと、クラリスロマイシンでは除菌に失敗すると耐性菌の出現率が高率となること、new triple therapy は高い除菌効果を示すものの、副作用の発現率が高率となることが問題点としてあげられる。これらいずれの除菌法も、ヘリコバクター・ピロリ以外の細菌にも抗菌力を有する抗菌剤を大量に使用するために、腸内細菌に影響を及ぼし下痢の発現率が高くなる。さらに、一部の患者では口腔内常在菌への影響による口

\* 全て確実な除菌法の確立にはいまだ至っていない。

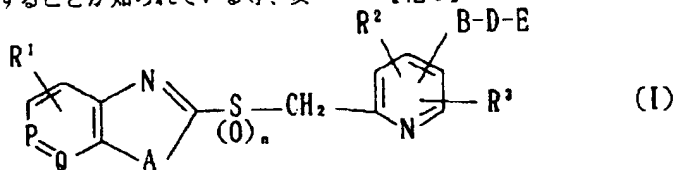
【0004】

【課題を解決するための手段】このような点を考慮すると、ヘリコバクター・ピロリに選択的で、且つ強力な抗菌力を有し、副作用の少ない除菌薬の開発が望まれている。近年、強力なプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールに代表されるピリジン化合物がヘリコバクター・ピロリに対し、選択的な活性を有すると報告されている。また、後記一般式（I）の化合物はヘリコバクター・ピロリに感染した動物モデルにおいても明らかな除菌効果を示したことから、この臨床での有用性が強く示唆された。そこで、2剤および新3剤併用療法にみられるように、後記一般式（I）で表されるピリジン化合物またはその製薬上許容し得る塩とプロトンポンプ阻害剤、および抗生物質もしくは抗寄生虫薬を併用することにより、それぞれの薬物単独で得られるより明らかに優れた除菌効果、抗潰瘍効果、および潰瘍の再燃・再発防止効果が得られることを見だし、本発明を完成した。

【0005】本発明は一般式（I）

【0006】

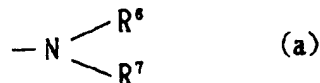
【化4】



【0007】〔式中、R<sup>1</sup> は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコシカルボニル、カルボキシル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルコシカルボニルアルキルアミノまたはカルボキシルアルキルアミノを、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲンまたはアルキルを、-P=Q-は-CH=CH-、-N=CH-または-CH=N-を、Aは酸素原子、硫黄原子またはN（R<sup>4</sup>）（R<sup>4</sup> は水素、アルキル、アルコシカルボニル、ヒドロキシルアルキル、アルコシアルキル、アシルオキシルアルキル、アルコシカルボニルアルキル、カルボキシルアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、モノまたはジアルキルカルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイルアルキル、チオカルバモイル、またはモノまたはジアルキルチオカルバモイルを示す）を示す。nは0、1または2を、BはS（O）<sub>p</sub>（pは0、1または2を示す）を示す。Dは単結合、アルキレン、置換基を有するアルキレンまたはオキソを有するアルキレン、または（L-O）<sub>q</sub>（Lはエチレン、ビニレンを、qは1～1000の整数を示す。ただし、Lがビニレンの時、qは1を示す）を示す。Eは水素、アルキル、アルコシアルキル、式（a）

【0008】

※【化5】

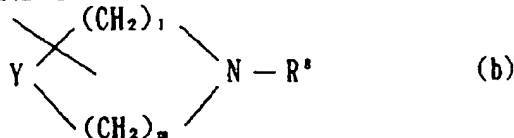


【0009】（式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいフェニルアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示すか、またはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> は結合して隣接する窒素原子とともに縮合していてもよい複素環を形成する基を示し、当該複素環は置換基を有していてもよい）により表される基または式

(b)

【0010】

【化6】



【0011】（式中、R<sup>8</sup> は水素、アルキル、アシル、カルボキシルアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルアルキルを、Yはメチレン、酸素原子または硫黄

※50

原子を、1, mは同一または異なって0または1〜3の整数を示す)により表される基を示す。ただし、Dが(L-O)の時、Eは水素、アルキルを示す)により表されるピリジン化合物(以下、化合物(I)ともいう)またはその製薬上許容し得る塩とプロトンポンプ阻害剤、および抗生物質もしくは抗原虫薬とを併用することを特徴とする医薬に関する。

## 【0012】

【発明の実施の形態】本明細書中、R<sup>1</sup>において、ハロゲンとしては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素を、アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシル、イコシルなどの炭素数1〜20個のアルキルを、アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ、イコシルオキシなどの炭素数1〜20個のアルコキシを、アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、イコシルオキシカルボニルなどの炭素数2〜21個のアルコキシカルボニルを、ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 3, 3-トリフルオロプロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルなどの炭素数1〜4個のハロアルキルを、モノまたはジアルキルアミノとはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノなどのモノまたはジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノを、アルコキシカルボニルアルキルアミノとはメトキシカルボニルメチルアミノ、エトキシカルボニルメチルアミノ、プロポキシカルボニルメチルアミノ、イソプロポキシカルボニルメチルアミノ、ブトキシカルボニルメチルアミノ、イソブトキシカルボニルメチルアミノ、第3級ブトキシカルボニルメチルアミノ、2-メトキシカルボニルエチルアミノ、2-エトキシカルボニルエチルアミノなどのC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-4</sub>アルキルアミノを、カルボキシアルキルアミノとはカルボキシメチルアミノ、2-カルボキシエチルアミノ、3-カルボキシプロピルアミノ、4-カルボキシブチルアミノなどのカルボキシC<sub>1-4</sub>アルキルアミノを示す。

【0013】R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>において、ハロゲン、アルキルとしては前記と同様のものが例示される。R<sup>2</sup>としては

メチルが好ましく、R<sup>3</sup>としては水素またはメチルが好ましい。

【0014】R<sup>4</sup>におけるアルキル、アルコキシカルボニルとしては前記と同様のものがあげられ、ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどの炭素数1〜4個のヒドロキシアルキルを示す。アルコキシアルキルとはメトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、イソブトキシメチル、第3級ブトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、3-メトキシプロピル、4-メトキシブチルなどを示す。アシルオキシアルキルとはアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、2-アセチルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-アセチルオキシブチル、ベンゾイルオキシメチル、2-ベンゾイルオキシエチル、フェニル基にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる1〜3個の置換基を有するベンゾイルオキシメチル、2-ベンゾイルオキシエチルなどを示す。アルコキシカルボニルアルキルとはメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルプロピル、プロポキシカルボニルエチル、イソプロポキシカルボニルエチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルエチル、第3級ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、オクチルオキシカルボニルメチル、デシルオキシカルボニルエチル、ドデシルオキシカルボニルメチル、オクタデシルオキシカルボニルメチル、イコシルオキシカルボニルメチルなどを示す。カルボキシアルキルとはカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチルなどの炭素数1〜4個のカルボキシアルキルを示す。カルバモイルアルキルとはカルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、4-カルバモイルブチルなどが挙げられる。モノまたはジアルキルカルバモイルとはカルバモイル基の窒素原子にアルキルが置換したものを意味し、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイルなどが挙げられる。モノまたはジアルキルカルバモイルとはアルキル基に前記のようなモノまたはジアルキルカルバモイルが置換したものを意味し、N-メチルカルバモイルメチル、N, N-ジメチルカルバモイルメチル、N-エチルカルバモイルメチル、N, N-ジエチルカルバモイルメチル、N-プロピルカルバモイルメチル、N, N-ジプロピルカルバモイルメチル、N-イソプロピルカルバモイルメチル、N-ブチルカルバモイ

ルメチルなどが挙げられる。モノまたはジアルキルチオカルバモイルとはチオカルバモイル基の窒素原子にアルキルが置換したものを意味し、N-メチルチオカルバモイル、N,N-ジメチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N,N-ジエチルチオカルバモイル、N-プロピルチオカルバモイル、N,N-ジプロピルチオカルバモイル、N-イソプロピルチオカルバモイル、N-ブチルチオカルバモイルなどが挙げられる。

【0015】Dにおけるアルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレンなどの炭素数1~10個のアルキレンを意味し、適宜分枝鎖を有していてもよい。置換基を有するアルキレンとは、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルなど）、アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、カルボキシ、カルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイル（メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイルなど）などの置換基が前記アルキレンの任意の位置に置換したものを意味し、2-ヒドロキシトリメチレン、1-ヒドロキシメチルエチレン、2-カルボキシエチレン、2-エトキシカルボニルエチレン、4-エトキシカルボニルテトラメチレン、2-カルバモイルエチレン、2-N-メチルカルバモイルエチレン、2-N-エチルカルバモイルエチレン、2-N,N-ジメチルカルバモイルエチレンなどが例示される。オキソを有するアルキレンとは、たとえば-CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-などを示す。

【0016】Eにおけるアルキルとは前記と同様のものがあげられ、アルコキシアルキルとはメトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、イソブトキシメチル、第3級ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル、オクチルオキシメチル、デシルオキシメチル、ドデシルオキシメチル、オクタデシルオキシメチル、イコシルオキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、3-プロポキシプロピル、4-メトキシブチル、4-イソプロポキシブチルなどを示す。

【0017】R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>におけるアルキルとは前記と同様のものがあげられ、シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタイルなどの炭素数3~7個のシクロアルキルを意味する。アシルとはアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ヒバロイル、バレリルなどの炭素数1~5個のアルカノイルまたはベンゾイルを意味

する。フェニルアルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、6-フェニルヘキシル、8-フェニルオクチルなどのフェニル置換炭素数1~8個のアルキルを意味する。ヘテロアリールアルキルとは炭素数1~4個のアルキルにフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニルなどのヘテロアリールが置換したものを意味し、たとえば2-テニル、3-テニル、フルフリル、3-フリルメチル、2-, 3-または4-ピリジルメチル、2-ピリミジニルメチルなどが例示される。置換基を有していてもよいフェニル、フェニルアルキル、ヘテロアリールアルキルの置換基としては、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる1~3個の基が挙げられる。

【0018】R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>が結合して、隣接する窒素原子とともに形成される縮合していてもよい複素環とは1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アシル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、4-置換フェニル-1-ピペラジニル、4-アララルキル-1-ピペラジニル、4-置換アララルキル-1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ホモピペラジニル、4-アシル-1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、2-オキソ-1-ピロリジニル、2, 4-ジオキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニル、イソインドリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルなどが例示され、モルホリノ、チオモルホリノにはカルボキシ、ヒドロキシアルキル（ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルなど）、アミノアルキル（アミノメチル、2-アミノエチルなど）、モノまたはジアルキルアミノアルキル（メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-ジメチルアミノエチルなど）、アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、カルボキシアルコキシアルキル（カルボキシメトキシメチル、2-カルボキシエトキシメチル、3-カルボキシプロポキシメチルなど）、カルボキシアルキルアミノアルキル（カルボキシメチルアミノメチル、2-カルボキシエチルアミノメチル、3-カルボキシプロピルアミノメチルなど）、アルコキシカルボニルアルコキシアルキル（メトキシカルボニルメトキシメチル、エトキシカルボニルメトキシメチル、2-エトキシカルボニルエトキシメチル、3-エトキシカルボニルプロポキシメチルなど）、アルコキシカルボニルアルキルアミノアルキル（メトキシカルボニルメチルアミノメチル、エトキシカルボニルメチルアミノメチルなど）などが置換されていてもよく、またイソインドリン環および1, 2, 3, 4-テトラヒドロ（イソ）キノリン環上はハロ

ゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノ、オキソから選ばれる1~3個の任意の組合せの置換基によって置換されていてもよい。

【0019】式(a)で表される基としてはN-ベンジル-N-メチルアミノ、モルホリノ、ピペリジノ、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、4-フェニル-1-ピペラジニル、N-(4-ブロモフェニル)-N-メチルアミノ、2-ヒドロキシメチルモノホリノ、2-アミノメチルモノホリノ、2-ジメチルアミノメチルモノホリノ、3-カルボキシチオモノホリノ、3-エトキシカルボニルチオモノホリノ、2-アミノメチルチオモノホリノなどが好ましい。

【0020】R<sup>8</sup>におけるアルキル、アシル、カルボキシアルキル、置換基を有していてもよいフェニルアルキルとしては、前記と同様のものが例示される。

【0021】式(b)で表される基の具体例としては4-ピペリジル、1-ベンジル-4-ピペリジル、1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジル、1-(4-フルオロベンジル)-4-ピペリジル、1-カルボキシメチル-4-ピペリジルなどが挙げられる。

【0022】化合物(I)として、好適には以下のものが挙げられる。2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルチオ)-3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-ピペリジノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(4-(2-(2-ジメチルアミノメチルモノホリノ)エチルチオ)-3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-(2-ジメチルアミノメチルモノホリノ)-2-オキソエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(4-(1-ベンジル-4-ピペリジル)チオ-3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-アセチルアミノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(3-モルホリノプロピルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオベンゾチアゾール；2-(3-メチル-4-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エチルチオ)-2-ピリジル)メチ

ルチオイミダゾ[5, 4-b]ピリジン；2-(3-メチル-4-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオイミダゾ[5, 4-c]ピリジン；2-(4-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-(ピペラジン-1-イル)エチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-アミノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸エチル；2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール-1-酢酸；2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸メチル；2-(2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エタノール；2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール-1-酢酸メチル；N, N-ジメチル-2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール-1-アセタミド；1-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；1-メチル-2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール-1-アセタミド；2-(3-メチル-4-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸エチル；2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸；2-(3-メチル-4-(2-ベンジルアミノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-ジメチルアミノ-2-カルボキシエチル)チオ-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-モルホリノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール；2-(3-メチル-4-(2-(1, 2, 3, 4-テトラ

ヒドロイソキノリン-2-イル)-2-カルボキシエチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-カルボキシメチル)モルホリノエチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-カルボキシメチルアミノメチルモルホリノ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-ジメチルアミノ-2-エトキシカルボニルエチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-アミノ-2-エトキシカルボニルエチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-モルホリノ-2-エトキシカルボニルエチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-エトキシカルボニルメトキシメチルモルホリノ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-エトキシカルボニルメチルアミノメチルモルホリノ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-メトキシエトキシ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-メトキシボリエトキシ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-メトキシボリエトキシ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-メトキシボリエトキシ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン; 2-(3-メチル-4-(2-(2-メトキシボリエトキシ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン; 2-(3-メチル-4-(2-エトキシエチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール; 2-(3-メチル-4-(2-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチルチオ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ビリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

ミダゾール

2-(3-メチル-4-(2-(2-メトキシエトキシ)エチルチオ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

【0023】当該化合物（I）は、例えば国際公開W〇93/24480号公報または国際公開W〇95/11897号公報に記載の方法により製造することができる。

10 【0024】化合物(I)は、その製薬上許容し得る塩の形態で用いてもよく、製薬上許容し得る塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの酸付加塩などが挙げられる。また、ナトリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などの金属塩も含まれる。さらに、水和物(1/2水和物、1水和物、3/2水和物)や溶媒和物としても用いうる。

【0025】本発明に用いられるプロトンポンプ阻害剤  
20 の具体例としては、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、パラプラゾールなどが挙げられる。

【0026】本発明の医薬には、上記化合物（I）およびプロトンポンプ阻害剤と共に、抗生物質もしくは抗原虫薬が用いられる。抗生物質の具体例としては、特に抗菌性の抗生物質、例えばアモキシシリン、クラリスロマイシン、アンピシリンまたはそのプロドラッグなどが挙げられる。抗原虫薬の具体例としては、メトロニダゾール、チニダゾールなどが挙げられる。これら薬剤は好ましくは市販の製剤を使用することができる。

【0027】また本発明の医薬はプロトンポンプ阻害剤の代わりにヒスタミンH<sub>2</sub>拮抗剤（たとえばシメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ロキサチジンなど）を有効成分として含有してもよい。

【0028】本発明の医薬の投与量は胃炎・消化性潰瘍の種類や症状によって適宜に選択されるが、化合物(I)は0.1~50mg/kg/日、好ましくは0.3~10mg/kg/日を投与し、さらにプロトンポンプ阻害剤を0.01~10mg/kg/日、好ましくは0.1~1.0mg/kg/日、抗生物質を0.1~100mg/kg/日、好ましくは5~30mg/kg/日もしくは抗原虫薬を0.1~100mg/kg/日、好ましくは1~10mg/kg/日投与される。

【0029】化合物（I）は、製薬上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物または錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏等の製剤として経口または非経口に適した形態で

BEST AVAILABLE COPY

処方される。

【0030】固体製剤とする場合は、添加剤、例えばショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0031】半固体製剤とする場合は、動植物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油など）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィンなど）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウなど）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸など）等が用いられる。これらの市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）などが挙げられる。

【0032】液体製剤とする場合は、添加剤、例えば塩\*

|                |      |
|----------------|------|
| 化合物(Ⅰ)         | 20mg |
| コーンスターチ        | 30mg |
| 乳糖             | 63mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 6mg  |
| ステアリン酸マグネシウム   | 1mg  |

計120mg

製剤(1)、(2)および(3)を同時または分割して患者に投与することができる。化合物(1)として、2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール・3塩酸塩が例示される。

【0035】製剤例2

|                |      |
|----------------|------|
| 化合物(Ⅰ)         | 20mg |
| コーンスターチ        | 30mg |
| 乳糖             | 63mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 6mg  |
| ステアリン酸マグネシウム   | 1mg  |

計120mg

製剤(1)、(2)および(3)を同時または分割して患者に投与することができる。化合物(1)として、2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール・3塩酸塩が例示される。

【0036】実験例1

約20時間絶食した生後7週齢の雄性スナネズミにヘリ★50

\*化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコールなどが挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、例えば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。

10 【0033】本発明の医薬は、化合物(Ⅰ)とプロトンポンプ阻害剤、および抗生物質もしくは抗原虫薬が生体内に共存する期間があればよく、一剤に配合してもよいし、別個に製剤して同時または別々に患者に投与することができる。

【0034】

【実施例】本発明の医薬は、たとえば、次のように処方される。

製剤例1

- (1) オメプラゾール腸溶錠（オメプラゾン錠（商品名、吉富製薬（株）製）として入手可能である）
- (2) アモキシシリンカプセル（アモリンカプセル（商品名、武田薬品工業社製）として入手可能である）
- (3) 化合物(Ⅰ) 20mgを含有する以下の処方のカプセル剤

- ※ (1) オメプラゾール腸溶錠（オメプラゾン錠（商品名、吉富製薬（株）製）として入手可能である）
- (2) メトロニダゾール内服錠（フラジール内服錠（商品名、塩野義製薬（株）製）として入手可能である）
- (3) 化合物(Ⅰ) 20mgを含有する以下の処方のカプセル剤

20mg

30mg

63mg

6mg

1mg

計120mg

★コバクター・ピロリの標準菌株（ATCC 43504株）の約24時間培養液を強制経口投与する。培養液投与後、約4時間絶食、絶水状態を維持した後、通常の固形餌と飲料水を与えることにより、ヘリコバクター・ピロリに感染したスナネズミモデルを作製する。感染6週後より、薬剤を1日2回、2週間経口投与する。化合物(Ⅰ)とプロトンポンプ阻害剤、および抗生物質もしくは



は抗原虫薬との併用実験において、先にプロトンポンプ阻害剤を投与後、化合物(I)並びに抗生物質もしくは抗原虫薬を経口投与する。薬剤投与終了後、6週目にスナネズミを屠殺し、胃を摘出する。胃を大弯に沿って切開し、内容物を除去後、胃を10mlのリン酸緩衝液-生理食塩水中でホモジナイザーで破碎する。破碎液を同緩衝液で適宜希釈し、その0.1mlをヘリコバクター・ピロリ菌選択培地に接種する。これを炭酸ガスの存在下、培養し、ヘリコバクター・ピロリの存在の有無を調べる。化合物(I)は単剤投与でも優れた除菌効果を示すが、プロトンポンプ阻害剤、および抗生物質もしくは

抗原虫薬との併用投与により、明らかな除菌効果の増強が認められるとともに、肉眼的および組織病理学的に炎症症状の修復が促進された。また、併用投与による完全除菌群では炎症症状の再発は見られなかった。

## 【0037】

【発明の効果】本発明によれば、化合物(I)とプロトンポンプ阻害剤、および抗生物質もしくは抗原虫薬との併用投与により、除菌効果の増強、潰瘍治療の促進効果が得られる。また、単独投与に比べて投与量の低減ができるので副作用および患者のコンプライアンスの改善が期待できる。

## フロントページの続き

| (51)Int. Cl. <sup>6</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号 | F I            | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|--------|----------------|--------|
| A 6 1 K 31/535            |       |        | A 6 1 K 31/535 |        |
| // C 0 7 D 401/12         | 2 3 5 |        | C 0 7 D 401/12 | 2 3 5  |
| 401/14                    | 2 1 1 |        | 401/14         | 2 1 1  |
|                           | 2 1 3 |        |                | 2 1 3  |
| 413/12                    | 2 1 3 |        | 413/12         | 2 1 3  |
| 413/14                    | 2 1 3 |        | 413/14         | 2 1 3  |
| 417/12                    | 2 1 3 |        | 417/12         | 2 1 3  |
| 498/04                    | 1 0 5 |        | 498/04         | 1 0 5  |
| 513/04                    | 3 4 3 |        | 513/04         | 3 4 3  |

(72)発明者 池田 敬史  
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
富製薬株式会社医薬研究本部開発研究所内

(72)発明者 佐野 光春  
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
富製薬株式会社医薬研究本部創薬第二研究  
所内

(72)発明者 川北 武志  
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
富製薬株式会社医薬研究本部創薬第二研究  
所内